

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 15 DEC 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 46 357.3
Anmeldetag: 04. Oktober 2002
Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH,
Darmstadt/DE
Bezeichnung: Verwendung von 5-HT₂-Rezeptorantagonisten
IPC: A 61 K, A 61 P

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 24. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

**Verwendung von
5-HT₂-Rezeptorantagonisten**

Verwendung von 5-HT₂-Rezeptorantagonisten

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 5-HT₂-Rezeptorantagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verlängerung sowohl des nonREM-Schlafs als auch des REM-Schlafs.

Neuartige N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung sind aus der WO 01/07435 bekannt. Die Substanzen zeigen bei guter Verträglichkeit unter anderem Wirkungen auf das Zentralnervensystem und verfügt dabei über wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie weisen eine starke Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren auf, wobei sie 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften besitzen.

Ferner ist aus der WO 01/07435 bekannt, daß sich besagte N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen eignen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall (hier beispielsweise Traumata) und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika (z.B. dystone Syndrome, von durch Neuroleptika induzierte Muskelsteifheit, Tremor (inkl. substanzinduzierte Tremorformen) oder extrapyramidale Bewegungsstörungen) sowie des Morbus Parkinson, inkl. dopaminomimetischer Nebenwirkungen herkömmlicher Parkinson-Medikamente, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sich die Substanzen als Therapeutika zur Behandlung von Hirntraumata (z.B. nach Kopfverletzungen) oder Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoff für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten

(obsessive-compulsive disorder, OCD), inklusive der anankastischen Spektrumsstörungen (obsessive-compulsive spectrum disorders OCSD), Angstzuständen, Panikattacken, Psychosen, Schizophrenie, Anorexie, wahnhaften Zwangsvorstellungen, Agoraphobie, Migräne, Schlafstörungen wie auch Schlafapnoe, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch (inkl. von durch Substanzmissbrauch induzierten Störungen) und/oder Sexualfunktionsstörungen.

Desweiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, Hypertension, gastrointestinalen Erkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen sowie extrapyramidalen Symptome wie in der WO 99/11641 auf Seite 2, Zeile 24 - 30 beschrieben.

Zudem eignen sich die N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate zur Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucombehandlung.

Weitere Verwendungen dieser N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate sind in der Europäischen Patentanmeldung 10157673.0 beschrieben: So eignen sich die Substanzen auch zur Behandlung von Fettsucht, Subtypen der Angst, Subtypen der Schizophrenie und Typen von Demenz unterschiedlichen Ursprungs sowie zur Therapie von Aggressionsstörungen, der Parkinson-Krankheit, Aufmerksamkeitsdefizitstörungen mit Hyperaktivität und Verhaltensstörungen. Schließlich können sie in der Zusatzbehandlung bei einer niedrigdosierten Neuroleptika-Behandlung eingesetzt werden.

Der vorliegenden Erfindung lag nun die Aufgabe zugrunde, weitere wertvolle pharmazeutische Verwendungen für die vorgenannten N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate zu finden.

Zwar ist die Verwendung dieser Verbindungen zur Behandlung von Schlafstörungen sowie Schlafapnoe aus der WO 99/07435 bekannt; überra-

schenderweise wurde jedoch nun gefunden, daß sie - im Unterschied zu herkömmlichen Schlafmitteln - die pharmakologisch bedeutsame Fähigkeit besitzen, beide Schlafanteile, das heißt den nonREM-Schlaf (einschließlich dessen Slow-Wave-Anteile) und den REM-Schlaf zu verlängern.

5

Viele Personen leiden unter Schlafstörungen, die zum einen Symptom einer Erkrankung sein können, zum anderen aber auch ein eigenständiges Krankheitsbild darstellen. Dreißig Prozent der Erwachsenen leiden unter Schlafstörungen.

10

Schlafstörungen können sich auf unterschiedliche Weise äußern: Einschlafstörungen sind charakterisiert durch die Länge des Zeitraumes, den ein Mensch zum Einschlafen braucht. Liegt diese Zeit über dreißig Minuten, so kann man von Einschlafstörungen sprechen. Der Betroffene liegt dann oft lange wach, was in extremen Fällen sogar stundenlang andauern kann.

15

Leidet ein Patient unter vorzeitigem Aufwachen, so spricht man von Durchschlafstörungen. Das ist aber nur dann der Fall, wenn das Aufwachen vor Ablauf von sechs Stunden drei mal pro Woche geschieht. Oft wird der Schlaf dann als oberflächlich und wenig erholsam beschrieben.

20

Von vorzeitigem Erwachen spricht man, wenn der Betroffenen häufig viel zu früh aufwacht, und dann nicht mehr einschlafen kann.

25

Der Schlaf des Menschen und vieler Säuger, wie bspw. auch Nagetieren läßt sich grob in die beiden Stadien REM (=rapid eye movement) und non-REM unterteilen, die während des Schlafs mehrmals im Wechsel auftreten. Wie der Name schon sagt, bewegen sich in der REM-Phase die Augen heftig in den Augenhöhlen unter den geschlossenen Lidern. Diese Phase ist die intensivste Traumphase beim Menschen. Beim nonREM-Schlaf werden 4 Stadien unterschieden, von denen die Stadien 3 und 4 als "Slow-Wave-Schlaf" bezeichnet werden.

30

35

Zur Erzielung einer maximalen Erholungswirkung beim Schlaf kommt es auf eine optimale Schlafarchitektur, das heißt auf ein ausgewogenes Verhältnis beider Schlafphasen zueinander an. Dabei sollte sich die Gesamtschlafdauer wie folgt auf die einzelnen Schlafstadien verteilen:

nonREM Stadium 1:	5%
nonREM Stadium 2:	50 %
nonREM Stadium 3 und 4:	20%
REM:	25%

Während gängige Schlafmittel lediglich die nonREM-Schlafdauer verlängern, wobei die REM-Schlafdauer unverändert bleibt oder sogar verringert wird, erhöhen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die REM-Schlafdauer, was zu einer verbesserten Schlafarchitektur führt. Auf dem Markt befindliche Mittel - wie etwa Triazolam, Zolpidem oder Zopiclon - dagegen verkürzen sogar den REM-Schlaf.

Es war bereits seit längerem bekannt, daß die Verlängerung des nonREM-Schlafs (insbesondere des Slow-Wave-Anteile) bei der Ratte (Dugovic und Wauquier, Eur. J. Pharmacol. 137, 145-6, 1987) und auch beim Menschen (van Laar et al., Psychopharmacology (Berlin). 154, 189-97, 2001) durch 5-HT₂-Rezeptorantagonisten bewirkt wird. Es war aber unklar, welcher Rezeptor-Subtyp für diesen Effekt verantwortlich ist. Zunächst wurde der 5-HT_{2C}-Rezeptor favorisiert (Sharpley et al., Neuropharmacology 33, 467-71, 1994).

Später wurde in der WO 00/12090 ein selektiver Antagonist des Rezeptors 5-HT_{2A}, R-(+)-alpha-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-(4-fluorophenyl)ethyl)-4-piperidinmethanol, offenbart, der unter anderem zur Behandlung von Schlafstörungen geeignet ist, wobei er insbesondere eine Verlängerung der Slow-Wave-Phasen 3 und 4 des nonREM-Schlafs bewirkt.

Von nicht-selektiven 5-HT_{2A}-Antagonisten, wie Nefazodone, wurde hingegen berichtet, daß sie zwar den REM-Schlaf verlängern, die Slow-Wave-

Anteile des nonREM-Schlafs jedoch unverändert lassen (Sharpley und Cowen, Biol. Psychiatry 37, 85-98, 1995).

5 Zwar ist mit dem früher einmal unter dem Namen Contergan vermarkteten Thalidomid ein Schlafmittel bekannt, das ebenfalls beide Schlafphasen verlängert; jedoch ist diese Substanz kein 5-HT₂-Rezeptorantagonist.

10 Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist kein Antagonist der 5-HT₂-Rezeptoren bekannt, der in der Lage ist, sowohl den nonREM- als auch den REM-Schlaf zu verlängern. Mit der vorliegenden Erfindung wurde somit ein neuartiges Wirkprinzip aufgefunden, welches neue Möglichkeiten der Schlafverlängerung und damit neue Formen der Therapie von Schlafstörungen eröffnet.

15 Dabei werden vorzugsweise die folgenden Verbindungen verwendet, die in der WO 01/07435 - gegebenenfalls in der Form eines ihrer Salze - näher charakterisiert sind:

20 (1H-Indol-4-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,
(1H-Indol-4-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1H-Indol-4-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(3-Formyl-1H-indol-5-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
25 (1H-Indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1H-Indol-6-yl)-[4-(thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. (1H-Indol-6-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
30 (3-Cyan-1H-indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1H-Indol-7-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,
(1H-Indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1H-Indol-7-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
35 (3-Formyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(2,3-Dimethyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-3-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,

(3-Formyl-1H-indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(1H-Indol-6-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(1H-Indol-4-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Cyan-1H-indol-5-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(naphth-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Cyan-1H-indol-4-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Cyan-1H-indol-4-yl)-[4-(2-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(2-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Aminocarbonyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Cyan-1H-Indol-7-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-

methanon, (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,

(3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(2,4-difluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist die Verwendung von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon und (3-Aminocarbonyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon.

Ganz besonders bevorzugt ist (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von 5-HT₂-Rezeptorantagonisten, insbesondere 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten, wobei die letztgenannte Substanzklasse besonderes bevorzugt sind, zur Herstellung eines Medikaments zur Verlängerung sowohl des nonREM-Schlafs als auch des REM-Schlafs.

In diesem Zusammenhang stellte sich heraus, daß sich die erfindungsgemäßen N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate besonders zur Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen sowie vorzeitigem Erwachen am Morgen eignen.

5

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von 5-HT₂-Rezeptorantagonisten, insbesondere 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten, wobei die vorgenannten Verbindungen besonderes bevorzugt sind, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen sowie vorzeitigem Erwachen am Morgen.

10

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von 5-HT₂-Rezeptorantagonisten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, enthaltend den erfindungsgemäßen Wirkstoff sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

15

Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger - oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

20

In der erfindungsgemäßen Schlaftherapie werden die 5-HT₂-Rezeptorantagonisten in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.

25

30

Vorzugsweise werden die 5-HT₂-Rezeptorantagonisten dabei in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten

35

Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Die 5-HT₂-Rezeptorantagonisten können auch zusammen mit anderen Wirkstoffen, insbesondere anderen Schlafmitteln, in der Behandlung der erwähnten Krankheiten eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung von 5-HT₂-Rezeptorantagonisten in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Schlafmitteln in der zuvor beschriebenen Schlaftherapie.

Eine konkrete Anleitung zur Synthese der hier beschriebenen 5-HT-Rezeptor-antagonistischen N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate kann der WO 01/07435 entnommen werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert

und die erhaltenden Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

5

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

10

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

15

Beispiel A1: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 N Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

20

Beispiel A2: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

25

Beispiel A3: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs, 9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$, 28.48 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$ und 0.1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

35

Beispiel A4: Salbe

Man mischt 500 mg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

5

Beispiel A5: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs, 4 kg Lactose, 1.2 kg Kartoffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

10

Beispiel A6: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15

Beispiel A7: Kapseln

2 kg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

20

Beispiel A8: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

25

30

Die Wirkung der erfindungsgemäßen 5-HT₂-Rezeptor-antagonistischen N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate stellt sich, wie am Beispiel von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon beschrieben, wie folgt dar:

35

In Versuchen, bei denen die Hirnströme der Ratte über 6 Stunden während der Dunkelphase aufgezeichnet wurden, haben die Erfinder der vorliegenden Patentanmeldung herausgefunden, daß (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon bei einer Dosis von 3 mg/kg per os einen maximalen Anstieg des nonREM-Schlafs um ca. 5 Minuten pro Stunde bewirkt, wogegen der durchschnittliche Anstieg bei ca. 4 min/h liegt.

Die Vergleichssubstanz Triazolam dagegen verlängert den nonREM-Schlaf bei einer Dosis von 0,1 mg/kg um 2 min/h und bei einer Dosis von 0,4 mg/kg um 6,5 min/h, was bei Triazolam dem maximalen Effekt entspricht.

Unter den gleichen Bedingungen verlängert Zolpidem den nonREM-Schlaf um 5 min/h bei 5 mg/kg und 7 min/h bei 10 mg/kg. Zopiclon (2,5 - 5 mg/kg) zeigt einen vergleichbaren Effekt.

Damit ist (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon in seiner Fähigkeit den nonREM-Schlaf zu verlängern mit den Referenzschlafmitteln vergleichbar.

Es gibt jedoch einen wichtigen Unterschied zwischen der erfindungsgemäßen Verbindung und den Referenzschlafmitteln hinsichtlich ihrer Wirkung auf den REM-Schlaf. Die gängigen Schlafmittel verkürzen dieses Schlafstadium: Triazolam (0,1-1,6 mg/kg) um 0,3 bis 2,1 min/h, Zolpidem (5 -10 mg/kg) und Zopiclon (2,5 - 5 mg/kg) um 0,3 bis 1,6 min/h (die Werte beziehen sich auf eine 6stündige Aufzeichnung während der Dunkelphase an der Ratte). Diese Unterschiede rühren von einer Verringerung der Dauer der einzelnen REM-Phasen (Triazolam) oder von einer Verringerung der Anzahl dieser Phasen her (Zolpidem / Zopiclon). (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon hingegen verlängert den REM-Schlaf durchschnittlich um 0,8 min/h und mit einem Maximum von 2 min/h. Dies folgt im wesentlichen aus der Erhöhung der Anzahl der REM-Episoden.

Diese Eigenschaft von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon ist somit einzigartig und eröffnet neuartige Möglichkeiten der Schlafverlängerung, insbesondere bei der Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen und vorzeitigem Erwachen am Morgen.

Die zuvor beschriebene Wirksamkeit von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon bei der Behandlung der erfindungsgemäßen Schlafstörungen kann *in vivo* wie folgt ermittelt werden.

Beispiel B: Behandlung von Ratten mit (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid

Zur Messung der Hirnströme werden Ratten unter Narkose EEG-Elektroden in das Gehirn implantiert. Nach einer 15-tägigen Erholungszeit werden diese Elektroden über ein flexibles Kabel an einen Verstärker angeschlossen und die Hirnströme der nicht narkotisierten Tiere über 12 Stunden aufgezeichnet.

Zuvor wird (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon in einer Konzentration von 0,1 ml/ 100 g Erdnußöl gelöst. Diese Lösung (compound) oder zum Vergleich lediglich das Lösungsmittel (vehicle) wird den Versuchstieren in einer Dosis von 3 mg/kg oral verabreicht. Aus den gefilterten und verstärkten Hirnstromsignalen werden über eine Spektralanalyse nach Fourier unter Einschluß bestimmter Kriterien die Schlafstadien ausgewertet. Anhand der Muster sind die Schlafstadien REM und nonREM-Schlaf identifizierbar.

Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 1 (Wirkung der Substanz) und 2 (Signifikanzen der Meßwerte) dargestellt. Es wird deutlich, daß (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon zu einer

deutlichen Verlängerung sowohl des nonREM- als auch des REM-Schlafs führt und daß diese Verlängerungen signifikant sind.

Tabelle1: Effekt von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon auf verschiedene Schlafparameter der Ratte (Mittelwert \pm Standardfehler).

	REM Schlaf		NREM Schlaf		Wakefulness	
	Vehicle	Compound	Vehicle	Compound	Vehicle	Compound
Total Time (min)	35.3 \pm 2.2	45.3 \pm 3.8	185.8 \pm 7.9	232.8 \pm 13.1	497.6 \pm 8.5	440.6 \pm 15.1
Episode Duration (sec)	79.6 \pm 3.6	93.1 \pm 6.6	147.0 \pm 5.4	184.8 \pm 9.5	457.2 \pm 31.2	422.5 \pm 29.3
REM Latency (min)	3.9 \pm 0.1	5.2 \pm 0.3				
Inter-REM interval (min)	29.6 \pm 1.7	28.8 \pm 3.0				

Total Time: Zeit über den Messzeitraum, der in den jeweiligen Schlafstadien verbracht wird

Episode Duration: Mittlere Dauer einer Episode des jeweiligen Schlafstadiums

REM Latency: Zeitraum vom Beginn des Schlafes bis zum Eintreten der ersten REM-Phase

Inter-REM interval: Mittlere Zeit zwischen den Intervallen im REM-Stadium

Compound: Bezeichnung für diejenigen Tiere, die die Testsubstanz bekommen haben.

Vehicle: Bezeichnung für diejenigen Tiere, die lediglich das Lösungsmittel bekommen haben.

Wakefulness: Wachzustand

Bei diesem Versuch handelt es sich um eine Crossover-Studie. Das heißt, ein und dasselbe Tier bekommt wahlweise zuerst Lösungsmittel (Vehicle), nach einer Woche Wartezeit dann die Testsubstanz (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon (Compound), oder die Verabreichung erfolgt in umgekehrter Reihenfolge.

Tabelle 2: Signifikanzen der Werte aus Tabelle 1.

	Exakte p-Werte aus ANOVA für Messwertwiederholungen
REM time	0.04
REM duration	0.1 (n.s.)
NREM time	0.01
NREM duration	0.003
Wakefulness time	0.005
Wakefulness duration	0.5 (n.s.)
REM latency	0.0002
Inter-REM interval	0.8 (n.s.)

n.s.: die jeweiligen Meßwerte aus Tabelle 1 sind nicht signifikant

Die gemessenen Werte nach Vehicle- bzw. nach Compound-Applikation werden mit dem statistischen Verfahren der Varianzanalyse (analysis of variance = ANOVA) miteinander verglichen. Der p-Wert ist ein statistisches Maß für die Wahrscheinlichkeit, dass ein Unterschied zwischen den Messwerten zufällig auftritt oder durch die Substanzapplikation bedingt ist. Internationalen Standards zufolge wird ein p-Wert von unter 0,05 als "signifikant" bezeichnet.

Aus Abbildung 1 wird deutlich, daß beim nonREM-Schlaf insbesondere die als Slow-Wave-Sleep bezeichneten Stadien 3 und 4 verlängert werden. Die Kurve zeigt den Effekt von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon auf die relative Deltapower im Ratten-EEG, ausgedrückt als Differenz vom Kontroll-Level (gestrichelte Null-Linie), in Abhängigkeit von der Uhrzeit. Als Deltapower oder Delta Waves werden die im EEG registrierten "langsamen" Wellen bezeichnet, die für die Slow-Wave-Sleep-Stadien kennzeichnend sind.

Für jede Ratte wurde zunächst der Stunden-Mittelwert nach Lösemittel(Vehicle-)behandlung ermittelt und vom Wert nach Substanzbehandlung abgezogen. Die relative Deltapower ist insgesamt signifikant erhöht.

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von 5-HT₂-Rezeptorantagonisten sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zu Herstellung eines Medikaments zur Verlängerung sowohl des nonREM-Schlafs als auch des REM-Schlafs.
- 10 2. Verwendung von 5-HT_{2a}-Rezeptorantagonisten sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zu Herstellung eines Medikaments zur Verlängerung sowohl des nonREM-Schlafs als auch des REM-Schlafs.
- 15 3. Verwendung von 5-HT_{2a}-Rezeptorantagonisten, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus
 - (a) (3-Aminocarbonyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
 - 20 (b) (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanonsowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Medikaments zur Verlängerung sowohl des non-REM-Schlafs als auch des REM-Schlafs.
- 25 4. Verwendung von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon sowie dessen physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verlängerung sowohl des nonREM-Schlafs als auch des REM-Schlafs.
- 30 5. Verwendung von 5-HT₂-Rezeptorantagonisten sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur
- 35

Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen sowie vorzeitigem Erwachen am Morgen.

- 5 6. Verwendung von 5-HT₂-Rezeptorantagonisten sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Schlafmitteln.

10

15

20

25

30

35

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung 5-HT₂-Rezeptorantagonisten zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Verlängerung sowohl des nonREM-
5 Schlafs als auch des REM-Schlafs.

10

15

20

25

30

35

Abb. 1: Wirkung von 3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon auf die relative Delta power (Unterschiede zum Kontrolllevel)

